



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON
ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 PARA REDUCIR
LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA.

ALUMNO: Óscar Barreiro Casas

TUTOR: Vicente Martín Sánchez

León, julio de 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN:	3
2. INTRODUCCIÓN:	4
3. OBJETIVOS:	9
3.1. Objetivo principal:.....	9
3.2. Objetivos específicos:	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	10
4.1. Estrategia de búsqueda:	10
4.2. Selección de los estudios:.....	10
4.3. Evaluación del riesgo de sesgo:.....	11
4.4. Extracción de los datos:	12
5. RESULTADOS:.....	13
5.1. Evaluación del riesgo de sesgo:.....	13
5.2. Resumen de los datos de los estudios:.....	14
5.3. Dosis de omega 3 y duración del tratamiento:	19
5.4. Comorbilidad, severidad de la depresión y estrategia de suplementación:	19
6. DISCUSIÓN:	22
6.1. Fortalezas y limitaciones del estudio:.....	23
7. CONCLUSIONES:.....	24
8. BIBLIOGRAFÍA:	25

1. RESUMEN:

Introducción: Los ácidos grasos omega 3 presentan propiedades antiinflamatorias que podrían beneficiar a individuos con depresión, ya que la inflamación es el desencadenante de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en ella.

Objetivo: Estudiar si la suplementación con ácidos grasos omega 3 es eficaz para reducir síntomas depresivos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años que suplementaron con omega 3 para reducir síntomas depresivos. Se establecieron los criterios de elegibilidad, la forma de extracción de los datos (estrategia PICO) y se seleccionó la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. Para valorar la eficacia de la intervención, se comprobó si la reducción de los síntomas (medidos con escalas) era estadísticamente significativa (valor de p) comparada con placebo, y se tuvo en cuenta la dosis utilizada, la duración de la suplementación, la comorbilidad con otras patologías, la severidad de la depresión, y su uso como monoterapia o como tratamiento coadyuvado.

Resultados: Se identificaron 172 artículos y se seleccionaron 13 para su síntesis. Se evaluó el riesgo de sesgo de cada artículo, siendo bajo en todos ellos. Una dosis de omega 3 de 300-2500 mg/día durante 8-26 semanas, compuesta por al menos un 60% de EPA, es una intervención eficaz utilizada como tratamiento coadyuvado en individuos con depresión (independientemente de la severidad) sin otras patologías en comorbilidad. Como monoterapia es necesaria una mayor investigación ya que los resultados son inconcluyentes. En individuos con otras patologías primarias, la intervención no es eficaz.

Conclusión: La suplementación con omega 3 es una medida eficaz para reducir síntomas depresivos, empleando al menos un 60% de EPA, como tratamiento coadyuvado, en individuos sin otras patologías primarias.

Palabras clave: omega 3; supplementation; efficacy; depressive symptoms; depression.

2. INTRODUCCIÓN:

La depresión es, según la OMS, “un trastorno mental, caracterizado por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración”.⁽¹⁾

Este síndrome presenta una elevada prevalencia a nivel mundial, estimada en 350 millones de personas, y constituye la principal causa de discapacidad y una de las principales de carga de enfermedad, esperando que alcance también el primer puesto en el año 2030.^(2,3,4)

A pesar de su elevado impacto, la etiología de la depresión es desconocida. Los estudios apuntan a un inicio de la enfermedad como resultado de la interacción de factores biológicos y ambientales. Dentro de los primeros, destaca la genética; se han identificado secuencias de genes implicados en el desarrollo de la patología que podrían predisponer a esos individuos a la enfermedad. Estos factores son no modificables, a diferencia de los ambientales, que tienen un papel importante en la enfermedad y sí se puede influir sobre ellos. En este grupo se encuentran los sucesos vitales estresantes, acontecimientos traumáticos en la infancia, o el estilo de vida, como el tipo de dieta.^(2,5,6)

Dentro de la dieta, destaca el papel que juegan los ácidos grasos en la enfermedad, concretamente los poliinsaturados. Estos se dividen en omega 3 y omega 6 en función de la localización del primer doble enlace, y son nutrientes esenciales. El ácido alfa-linolénico (ALA) es el precursor de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), mientras que el principal representante de los ácidos grasos omega 6 es el ácido araquidónico (AA). Estas son las moléculas de interés involucradas en los síntomas depresivos. La conversión de ALA en EPA y DHA en el organismo es ineficiente (alrededor del 1%), de manera que es necesario adquirir estas dos moléculas a través de los alimentos. La fuente principal de EPA y DHA preformado es el marisco, especialmente el pescado graso como salmón, sardinas, caballa, y atún.^(7,8)

El consumo de pescado varía de manera significativa entre países, al igual que la prevalencia de la enfermedad. Estudios epidemiológicos han encontrado un posible nexo entre estas dos variables, ya que han evidenciado que los países asiáticos, grandes consumidores de pescado, tienen una baja prevalencia de depresión mientras que países occidentales, cuyo consumo de pescado es bajo, unas tasas elevadas.⁽⁹⁾

La prevalencia de la depresión va en aumento, aspecto que choca con el consumo de ácidos grasos omega 3, que ha disminuido drásticamente en los últimos años en países con una dieta occidental, la cual se caracteriza por ser rica en omega 6 y pobre en omega 3 y se correlaciona positivamente con la depresión.^(7,8,10)

Este cambio en el tipo de dieta se ha relacionado con la fisiopatología de la depresión. Análisis bioquímicos del perfil lipídico de personas con sintomatología depresiva reflejan menores niveles de EPA y DHA en plasma y eritrocitos, así como una mayor ratio de omega 6:omega 3 en comparación con individuos sanos, teniendo en cuenta edad y sexo. Además, la severidad de los síntomas se ha relacionado negativamente con los niveles de omega 3 séricos. Estos hallazgos plantean la posibilidad de estar relacionados con el cambio de tendencia en la proporción omega 6:omega 3, que en la dieta occidental actual se estima que es 15-20:1, en comparación con las dietas tradicionales, cuyo ratio era aproximadamente 1:1 y las recomendaciones nutricionales afirman que la proporción ideal es 2:1.⁽⁷⁻⁹⁾

La relación entre los ácidos grasos omega 3 y omega 6, y los síntomas depresivos no se sabe con certeza, y se han planteado diferentes hipótesis, a partir de cambios fisiopatológicos observados en la enfermedad. La inflamación y la disminución de neurotransmisores parece jugar un papel clave en su desarrollo, de manera que el aumento de citoquinas proinflamatorias (proteínas que intervienen en la señalización del sistema inmunitario) produce una disminución de serotonina y noradrenalina, provocando una serie de alteraciones en cascada que conduce a los síntomas depresivos y a la enfermedad. (*Figura 1*).⁽⁶⁻⁹⁾

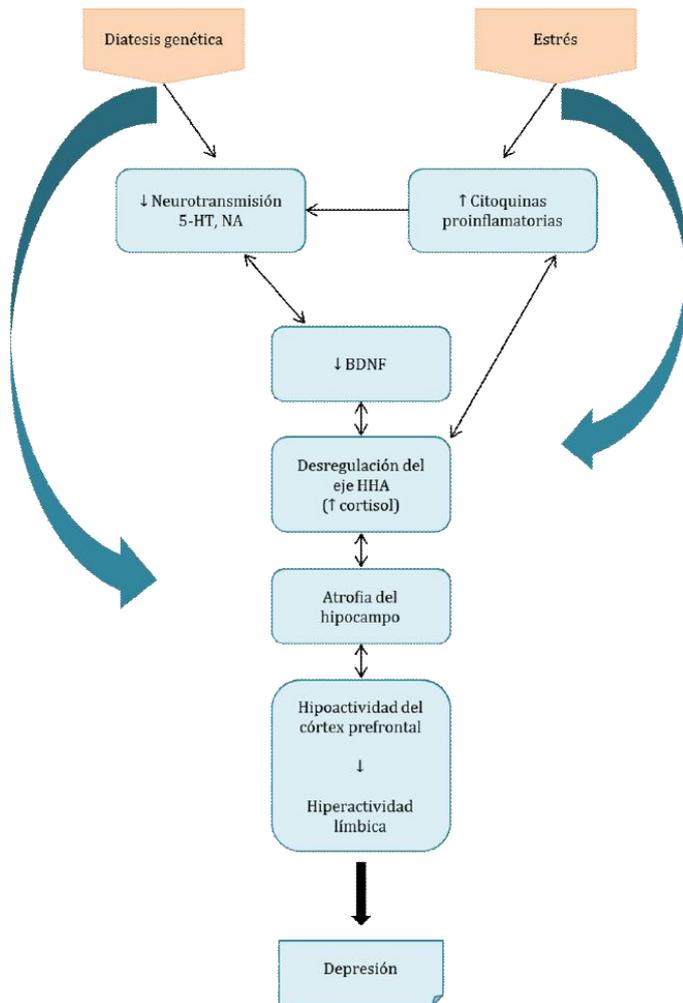


Figura 1: Esquema neurobiología de la depresión (adaptado de Palazidou, 2012)

Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 producen un grupo de moléculas denominadas eicosanoides, formado por prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, con múltiples funciones biológicas, entre las que se encuentra la mediación en la inflamación. El EPA es el precursor de la serie 3 de prostaglandinas (PGE₃ y PGF₃) y tromboxanos (TXA₃), y de la serie 5 de leucotrienos (LTB₅, LTC₅, LTD₅). A partir de los ácidos grasos omega 6, derivan la serie 2 de prostaglandinas y tromboxanos, y la serie 4 de leucotrienos. Esta diferenciación es importante, debido a que los eicosanoides derivados de ácidos grasos omega 6 favorecen la inflamación, es decir, son proinflamatorios, mientras que los que derivan del EPA, tienen propiedades antiinflamatorias. El EPA y el DHA reducen la producción de eicosanoides proinflamatorios, ya que

compiten con el AA por la entrada en los fosfolípidos que conforman la membrana celular, y presentan capacidad para inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1- β , interleucina-2, interleucina-6, interferón- γ y TNF- α .⁽⁷⁻⁹⁾

Además, los ácidos grasos omega 3, especialmente el DHA, son importantes componentes de los fosfolípidos que forman las membranas de las neuronas, ya que intervienen en su permeabilidad y en su fluidez. Por tanto, la cantidad de ácidos grasos omega 3 ingeridos en la dieta determinan la composición de la membrana, de manera que una mayor cantidad de estos aumenta su fluidez, siendo así más eficiente. Una menor ingesta produce que la membrana sea más rica en colesterol y ácidos grasos saturados, que aumenta su rigidez, debido a la falta de dobles enlaces en la estructura de estos lípidos. Estos cambios en la fluidez producen alteraciones en la estructura de las proteínas que conforman la membrana, las cuales actúan como enzimas, receptores y transportadores, de manera que la actividad de estas enzimas, la afinidad por los receptores, la función de los canales de iones, la producción de neurotransmisores o la neuroplasticidad de las membranas se va a ver alterada. (Figura 2).⁽⁷⁻⁹⁾

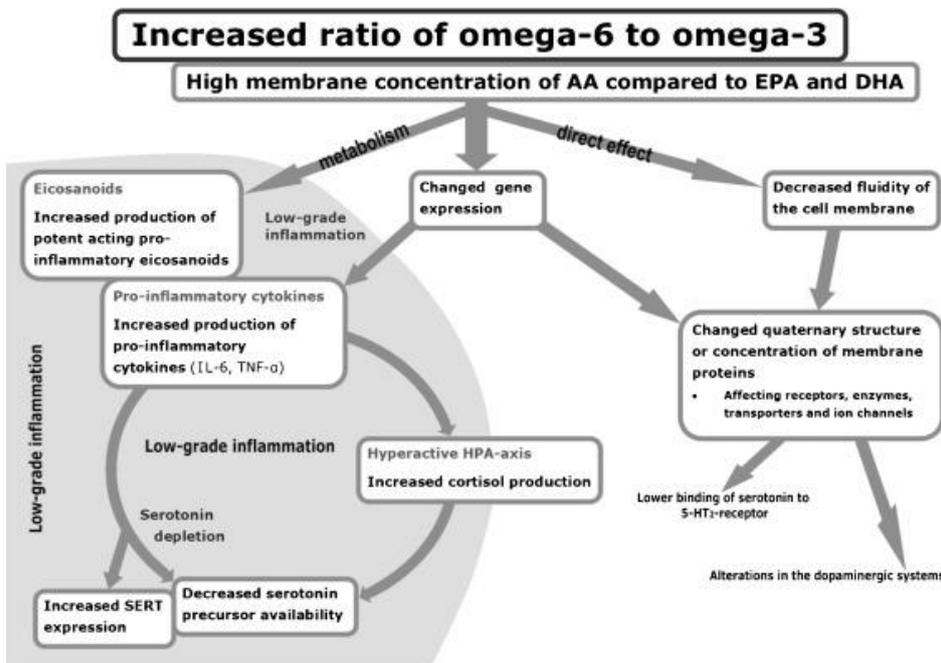


Figura 2: Cambios producidos por el aumento del ratio omega 6:omega 3.

El poder antiinflamatorio de los ácidos grasos omega 3 y la disminución de neurotransmisores por la alteración en la estructura de la membrana de las neuronas producida por su déficit, es el punto de partida que ha llevado a plantear la posibilidad de que la suplementación con este tipo de ácidos grasos pudiera tener efectos positivos sobre individuos con síntomas depresivos.

En ocasiones, la depresión se presenta asociada a otras enfermedades crónicas, suponiendo una importante comorbilidad. Se ha planteado la posibilidad de que la suplementación con ácidos grasos omega 3 también pudiera tener efectos positivos sobre los síntomas depresivos en individuos cuya patología primaria no es la depresión.^(3,11)

Por tanto, en esta revisión se va a estudiar si la suplementación con ácidos grasos omega 3 es eficaz para reducir los síntomas depresivos.

3. OBJETIVOS:

3.1. Objetivo principal:

- Determinar si la suplementación con ácidos grasos omega 3 es eficaz para reducir los síntomas depresivos en individuos con trastornos depresivos.

3.2. Objetivos específicos:

- Conocer la dosis de omega 3 necesaria y la duración del tratamiento para reducir los síntomas.
- Determinar si la suplementación es eficaz, teniendo en cuenta la comorbilidad, la severidad de la depresión y la estrategia de suplementación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Para estudiar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega 3 para reducir los síntomas depresivos, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura existente, acorde a la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).⁽¹²⁾

4.1. Estrategia de búsqueda:

Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Web of Science, combinando palabras clave con los operadores booleanos y estableciendo límites, que permitieron una búsqueda más precisa.

A continuación, se muestra el proceso de búsqueda realizado en las diferentes bases de datos:

- PubMed: se combinó lenguaje libre y términos MeSH (Medical Subject Headings) con los operadores booleanos de la siguiente manera: (("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]) OR (omega 3) OR (n-3 PUFA) OR (EPA) OR (DHA)) AND (("Depression"[Mesh]) OR (depressive symptoms) OR (depression) OR (depressive disorder)) NOT ((bipolar) OR (schizophrenia)). Se establecieron limitaciones: "clinical trial", "10 años", e "inglés". Los resultados obtenidos fueron 113.
- Web of Science: se combinaron palabras clave con los operadores booleanos: ("omega 3" OR "n-3 PUFA" OR "EPA" OR "DHA") AND ("depressive symptoms" OR "depression" OR "depressive disorder") NOT ("bipolar" OR "schizophrenia"). Se establecieron los límites: "clinical trial", "10 años" e "inglés". Se obtuvieron 133 resultados.

4.2. Selección de los estudios:

Los artículos obtenidos, tras eliminar duplicaciones, se seleccionaron en función del título y resumen, y cuando fue necesario, por texto completo, atendiendo a los criterios de inclusión y de exclusión:

Los criterios de inclusión establecidos son:

- Antigüedad: artículos publicados en los últimos 10 años.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados.
- Medición de los síntomas depresivos: uso de escalas validadas (HDRS, MADRS, GDS, CDRS-R)
- Idioma: inglés, debido a que permite un acceso a mayor cantidad de artículos, ya que la mayoría se publican en esta lengua.

Los criterios de exclusión son:

- Ensayos en los que la suplementación se realiza combinada con otros nutrientes, además de ácidos grasos omega 3.
- Ensayos que realizan a mayores intervención dietética.
- Ensayos que evalúan otros efectos, entre los que no se incluyan la reducción de los síntomas depresivos.
- Síntomas depresivos asociados a otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar o la esquizofrenia.
- Ensayos que todavía no se hayan llevado a cabo o estén en proceso de ejecución, de manera que los resultados no se hayan publicado todavía.

4.3. Evaluación del riesgo de sesgo:

Para disminuir el riesgo de sesgo, se evaluó en cada artículo seleccionado los siguientes aspectos, atendiendo a la herramienta de la Colaboración Cochrane:⁽¹³⁾

- Si la generación de la secuencia aleatoria fue correcta.
- Si el ocultamiento de la asignación fue adecuado.
- Si el ciego, tanto de investigadores como de participantes, fue adecuado.
- Si el ciego de los resultados fue adecuado.
- Si se describen adecuadamente las pérdidas de participantes.
- Si existe posibilidad de que los resultados publicados sean selectivos o incompletos.
- Si pudieran existir otros sesgos.

Cada apartado se evaluó en función de las descripciones aportadas en los ensayos, y se calificó el riesgo de sesgo como alto, bajo o poco claro. Los estudios con más de dos apartados calificados con alto riesgo de sesgo fueron excluidos de la revisión.

4.4. Extracción de los datos:

Para llevar a cabo la extracción de los datos de los artículos, se realizó una tabla, detallando los siguientes aspectos en relación a la estrategia PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultados, por sus siglas en inglés):

En el apartado “Paciente”, se detallaron las siguientes características:

- Muestra: número de individuos participantes en cada estudio y el rango de edad de los mismos.
- Diagnóstico: severidad de la depresión de los individuos en relación a la intensidad de los síntomas depresivos que presentaban (depresión mayor o depresión leve moderada), y si presentaban otras patologías en comorbilidad.

En el apartado “Intervención/Comparación” se detalló la siguiente información:

- Intervención: cantidad de ácidos grasos omega 3 empleados, así como la cantidad de EPA y DHA si está disponible.
- Comparación: elemento con el que se comparó la intervención.
- Estrategia: se recoge si la suplementación se realizaba como tratamiento coadyuvado, monoterapia, o ambas.
- Duración del estudio.

En relación al apartado “Resultados”, se detalló si la intervención había sido estadísticamente significativa para reducir los síntomas depresivos, especificando el tipo de escala utilizada, comparada con placebo. En casos en los que se utilizaran varias escalas para su medición, se tuvo en cuenta preferentemente la HDRS (Hamilton Depression Rating Scale); si esta no estaba disponible, la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale); si ninguna estaba disponible, se tuvo en cuenta la escala utilizada por los autores.

5. RESULTADOS:

Para encontrar ensayos clínicos desde el año 2010 que trataran acerca de la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega 3 para reducir los síntomas depresivos, se combinaron las palabras claves con los operadores booleanos, obteniendo un total de 113 artículos en Pubmed, y 133 en Web of Science, que después de la eliminación de duplicados, hizo un total de 142 artículos. En función del título, se descartaron 86 artículos, según el resumen, 34, y tras la lectura completa, 9, obteniendo un total de 13 para su síntesis. Este proceso se detalla en la *Figura 3*.

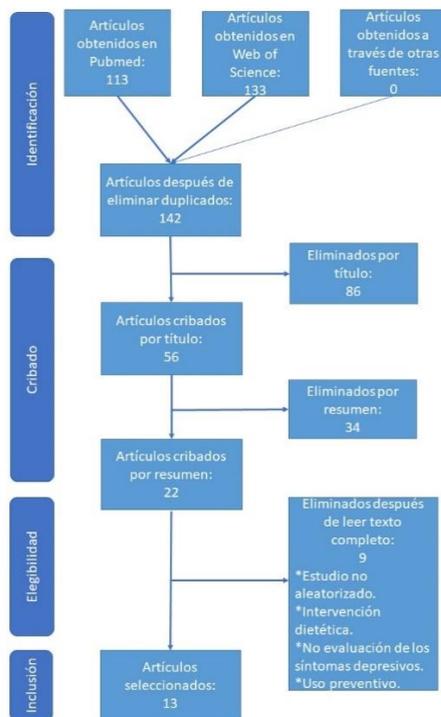


Figura 3: Proceso de selección de los artículos.

5.1. Evaluación del riesgo de sesgo:

En la *Figura 4* se muestra la evaluación del riesgo de sesgo realizada a partir de la información proporcionada por los artículos sobre los diferentes apartados evaluados. Los artículos, de manera general, presentaban bajo riesgo de sesgo.

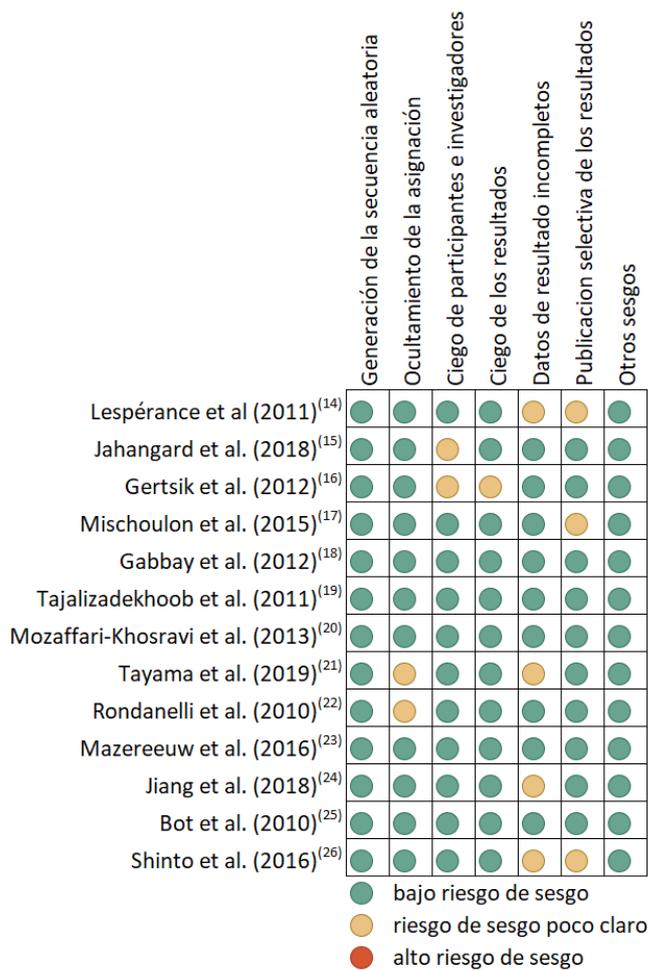


Figura 4: Evaluación del riesgo de sesgo.

5.2. Resumen de los datos de los estudios:

En la *tabla 1* se muestra el resumen de los datos de los artículos, en relación a la estrategia PICO. De los 13 estudios, 5 encontraron un efecto positivo en comparación con placebo^(15,16,19,20,22) mientras que 7 no lo hicieron^(17,18,21,23-26) y 1 encontró resultados diferentes en función de si los individuos presentaban o no comorbilidad con ansiedad.⁽¹⁴⁾ Estos resultados se ven condicionados por la dosis empleada, la duración del tratamiento, la comorbilidad con otras patologías, la severidad de los síntomas y la estrategia utilizada en la suplementación. Estos datos se van a analizar con el objetivo de responder a la pregunta inicial de si la suplementación con ácidos grasos omega 3 es eficaz para reducir los síntomas depresivos.

Tabla 1: resumen de los estudios estrategia PICO.

	PACIENTE		INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN				RESULTADOS
	MUESTRA	DIAGNÓSTICO	INTERVENCIÓN	CONTROL	ESTRATEGIA	DURACIÓN	
<i>Lespérance et al. (2011)⁽¹⁴⁾</i>	432 individuos ≥18 años	Depresión mayor + Trastorno de ansiedad (52,8%)	1050 mg/día EPA + 150 mg/día DHA	Placebo (aceite de girasol)	Ambos (40,3% tomaba medicación)	8 semanas	-No comorbilidad con ansiedad: Reducción de los síntomas depresivos, medidos con la escala MADRS, en el grupo intervención en comparación con el grupo control (p=0.008) -Comorbilidad con ansiedad: la intervención no fue superior a placebo (p>0,05)
<i>Jahangard et al. (2018)⁽¹⁵⁾</i>	50 individuos 18-65 años	Depresión mayor	1000 mg/día omega 3	Placebo	Tratamiento coadyuvado (sertralina)	12 semanas	Reducción de los síntomas depresivos en el grupo intervención, medidos con la escala MADRS, respecto al grupo control tanto en la semana 6 como en la 12 (p<0.001)
<i>Gertsik et al. (2012)⁽¹⁶⁾</i>	42 individuos 18-65 años	Depresión mayor	900 mg/día EPA +200 mg/día DHA	Placebo (aceite de oliva)	Tratamiento coadyuvado (citalopram)	8 semanas	Reducción significativa de los síntomas depresivos, medidos con la escala HDRS, en el grupo intervención en

							comparación con placebo (p=0.006) Reducción de los síntomas a partir de la semana 4 (p=0,018)
<i>Mischoulon et al. (2015)⁽¹⁷⁾</i>	196 individuos 18-80 años	Depresión mayor	-1000 mg/día EPA ó -1000 mg/día DHA	Placebo (aceite de soja)	Monoterapia	8 semanas	No hubo reducción significativa de los síntomas depresivos, medidos con la escala HDRS, en ningún grupo frente a placebo (p=0,755)
<i>Gabbay et al. (2012)⁽¹⁸⁾</i>	51 individuos 12-19 años	Depresión mayor	800 mg/día EPA + 400 mg/día DHA, aumentando 400 mg EPA + 200 mg DHA cada dos semanas si no mejoría (máximo 2400 mg EPA + 1200 mg DHA)	Placebo (aceite de soja y de maíz)	Monoterapia	10 semanas	La intervención no fue superior a placebo para reducir los síntomas depresivos, medidos con la escala CDRS-R (p=0,63).
<i>Tajalizadekhoob et al. (2011)⁽¹⁹⁾</i>	66 individuos ≥65 años	Depresión leve-moderada	180 mg/día EPA + 120 mg/día DHA	Placebo (aceite de coco)	Monoterapia *	6 meses (≈ 26 semanas)	Hubo mejoría sobre los síntomas depresivos, medidos con la escala GDS, en el grupo intervención en comparación con placebo (p=0,00)
<i>Mozaffari-Khosravi et al. (2013)⁽²⁰⁾</i>	81 individuos	Depresión leve-moderada	-1000 mg/día EPA ó	Placebo (aceite de coco)	Tratamiento coadyuvado	12 semanas	Hubo reducción de los síntomas depresivos, medidos con la escala HDRS,

	18-75 años		-1000 mg/día DHA				en el grupo EPA, en comparación con el grupo DHA y placebo (p<0,001 ambos)
<i>Tayama et al. (2019)⁽²¹⁾</i>	90 individuos 18-65 años	Depresión leve-moderada	1064 mg/día EPA + 558 mg/día DHA	Placebo (aceite de colza, soja y oliva)	Monoterapia *	12 semanas	Hubo reducción de los síntomas depresivos, medidos con la escala BDI-II, en ambos grupos (p<0,001). Sin embargo, no hubo diferencias entre el grupo intervención y el grupo control (p=0,30)
<i>Rondanelli et al. (2010)⁽²²⁾</i>	46 individuos 65-95 años	Depresión leve-moderada	1670 mg/día EPA + 830 mg/día DHA	Placebo (aceite de parafina)	Monoterapia *	8 semanas	Los síntomas depresivos, medidos con la escala GDS, se redujeron de manera significativa en el grupo intervención, en comparación con el grupo control (p=0,017)
<i>Mazereeuw et al. (2016)⁽²³⁾</i>	92 individuos 45-80 años	Depresión leve-moderada-severa + Enfermedad coronaria	1200 mg/día EPA + 600 mg/día DHA	Placebo (aceite de soja y maíz)	Ambos (13,04% tomaba medicación)	12 semanas	La intervención no fue eficaz para reducir los síntomas depresivos, medidos con la escala HDRS, frente a placebo (p=0,20)

<i>Jiang et al. (2018)⁽²⁴⁾</i>	108 individuos ≥18 años	Depresión mayor + Insuficiencia cardiaca crónica	-2000 mg/día EPA + DHA (EPA:DHA 2:1) ó -2000 mg/día EPA	Placebo (aceite de maíz)	Ambos (41,6% tomaba medicación)	12 semanas	La suplementación con omega 3, tanto en el grupo EPA:DHA 2:1, como en el grupo EPA, no fue efectiva para reducir los síntomas depresivos, medidos con la escala HDRS, en individuos con insuficiencia cardiaca crónica en comparación con placebo (p=0,74, p=0,45 respectivamente)
<i>Bot et al. (2010)⁽²⁵⁾</i>	25 individuos 18-75 años	Depresión mayor + Diabetes Mellitus	1000 mg/día EPA	Placebo (aceite de colza)	Tratamiento coadyuvado	12 semanas	La suplementación con ácidos grasos omega 3 no fue superior a placebo para reducir los síntomas depresivos, medidos con la escala MADRS (p=0,17)
<i>Shinto et al. (2016)⁽²⁶⁾</i>	39 individuos 18-85 años	Depresión mayor + Esclerosis múltiple	1950 mg/día EPA + 1350 mg/día DHA	Placebo (aceite de soja)	Tratamiento coadyuvado	12 semanas	La intervención no fue superior a placebo para reducir los síntomas depresivos, medidos con la escala MADRS (p=0,23)
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Scale HDRS: Hamilton Depression Rating Scale CDRS-R: Children Depression Rating Scale-Revised GDS: Geriatric Depression Scale BDI-II: Beck Depression Inventory-II							

*Por la severidad de los síntomas no precisaban medicación

5.3. Dosis de omega 3 y duración del tratamiento:

Una dosis de aproximadamente 1000 mg/día de omega 3 durante 8-12 semanas ha mostrado ser eficaz para reducir los síntomas depresivos en 4^(14-16,20) de los 6 estudios que han encontrado efectos positivos^(14-16,19,20,22), pudiendo comenzar estos beneficios a partir de la semana 4;⁽¹⁶⁾ sin embargo Tajalizadekhoob *et al.*⁽¹⁹⁾ emplearon una dosis de 300 mg/día durante 26 semanas, aspecto que plantea la posibilidad de que una cantidad más baja de omega 3 prolongada en el tiempo también pueda ser eficaz, beneficiando a individuos con depresión crónica. Rondanelli *et al.*⁽²²⁾ emplearon una dosis de 2500 mg/día de omega 3 encontrando también efectos positivos. Este amplio rango de dosis que han mostrado ser eficaces establece la necesidad de una mayor investigación con el fin de dilucidar la mínima dosis eficaz, y determinar si existe una dosis máxima a partir de la cual ya no se observan mayores efectos beneficiosos, que podría ser el motivo por el que Tayama *et al.*,⁽²¹⁾ que aunque utilizaron una dosis de 1622 mg/día, destacan que el alto consumo de pescado en sus participantes podría haber supuesto una cantidad de omega 3 demasiado elevada, provocando que no se encontraran efectos significativos en comparación con placebo, a pesar de encontrar una mejoría en ambos grupos. Más que la dosis, el aspecto que parece ser clave es la proporción EPA/DHA presente en el suplemento. Todos los estudios con resultados positivos utilizaron una proporción de al menos un 60% de EPA, excepto Jahangard *et al.*,⁽¹⁵⁾ que no especifican la cantidad de EPA/DHA utilizada. Además, Mozaffari-Khosravi *et al.*,⁽²⁰⁾ que evaluaron la eficacia del EPA y DHA por separado, encontraron únicamente efectos positivos en el grupo EPA.

5.4. Comorbilidad, severidad de la depresión y estrategia de suplementación:

La eficacia de la suplementación con omega 3 para reducir síntomas depresivos se ve influenciada por si los individuos presentan otras patologías en comorbilidad, la severidad de la depresión y su empleo como monoterapia o tratamiento coadyuvado.

De todos los estudios, 5⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ han evaluado la suplementación con omega 3 en individuos con trastorno depresivo mayor sin comorbilidad con otras patologías. 3 de ellos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ encontraron que la suplementación con omega 3 en forma de tratamiento coadyuvado era eficaz para reducir los síntomas depresivos, evaluados con la escala MADRS^(14,15) o la HDRS,⁽¹⁶⁾ instrumentos ampliamente validados y utilizados para su medición. Por otro lado, Mischoulon *et al.*⁽¹⁷⁾ y Gabbay *et al.*⁽¹⁸⁾ plantearon la posibilidad de que esta suplementación también fuera eficaz como monoterapia, pero los resultados obtenidos fueron negativos; sin embargo, Lespérance *et al.*⁽¹⁴⁾ sí obtuvieron una mejora significativa en los individuos que no tomaban medicación antidepresiva. Cabe destacar que, por la severidad de los síntomas que se presentan en este tipo de trastorno, se recomienda medicación antidepresiva para su tratamiento,⁽⁶⁾ de manera que la suplementación con omega 3 no es en ningún caso un sustitutivo del tratamiento farmacológico, y a la vista de los resultados obtenidos, la suplementación con omega 3 es más eficaz en forma de tratamiento coadyuvado que como monoterapia. A pesar de ello, los resultados obtenidos por Lespérance *et al.*⁽¹⁴⁾ abren la posibilidad a que individuos que se niegan al tratamiento farmacológico a pesar de la recomendación médica puedan verse beneficiados de esta manera.

En los casos en los que la suplementación se llevó a cabo en individuos con depresión leve-moderada sin comorbilidad con otras patologías,⁽¹⁹⁻²²⁾ 3 estudios encontraron un efecto positivo,^(19,20,22) mientras que uno no encontró una mayor eficacia en comparación con placebo.⁽²¹⁾ Se recomienda que el tratamiento antidepresivo no sea la primera opción terapéutica en aquellos con una sintomatología leve-moderada, reservándose para aquellos casos que cursan con síntomas moderados-severos⁽²⁷⁾. Por ello, 3 estudios evaluaron la suplementación como monoterapia,^(19,21,22) encontrando dos de ellos^(19,22) efectos positivos para reducir los síntomas depresivos en comparación con placebo; sin embargo Tayama *et al.*⁽²¹⁾ no encontraron un efecto superior, aunque si destacan que los síntomas depresivos se redujeron de manera significativa en ambos grupos. Estas diferencias pueden deberse a que Tayama *et al.*⁽²¹⁾ llevaron a cabo su estudio en Japón, país caracterizado por un alto

consumo de pescado, aspecto que podría enmascarar la eficacia de la suplementación debido a su ya de por sí alto consumo de omega 3. También cabe destacar que los estudios llevados a cabo por Tajalizadekhoob *et al.*⁽¹⁹⁾ y Rondanelli *et al.*⁽²²⁾ se realizaron en individuos ancianos, utilizando la escala GDS, que aunque es la específica para medir los síntomas depresivos en este grupo de edad, los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables al resto de la población. Por tanto, los beneficios de la suplementación como monoterapia son de nuevo inconcluyentes, aspecto que hace necesaria una mayor investigación acerca de si la suplementación con omega 3 es efectiva para reducir síntomas depresivos como monoterapia. Cuando los síntomas depresivos interfieren de manera significativa en la vida de los individuos, se comienza con el tratamiento farmacológico. Es el caso de los participantes en el estudio de Mozaffari-Khosravi *et al.*⁽²⁰⁾ los cuales tomaban medicación antidepresiva a pesar de que la severidad de la depresión era leve-moderada. La suplementación con omega 3 fue efectiva para reducir los síntomas depresivos, obteniendo de nuevo un efecto positivo para la suplementación como tratamiento coadyuvado, lo que indica que la suplementación, junto con el tratamiento farmacológico, es eficaz tanto en los casos de depresión leve-moderada, como en los más severos, sin comorbilidad con otra patología.

5 estudios^(14,23,26) evaluaron si la suplementación con omega 3 en individuos que presentaban depresión en comorbilidad con otra patología primaria era una medida eficaz para reducir los síntomas depresivos. Ninguno de los estudios obtuvieron resultados significativos que evidenciaran que la suplementación fuera una medida eficaz para reducir los síntomas depresivos en estas situaciones, independientemente de la severidad de la depresión o si la intervención se llevó a cabo en forma de monoterapia,^(14,23,24) o como tratamiento coadyuvado.^(14,23-26)

6. DISCUSIÓN:

El rango de dosis que ha mostrado ser eficaz para reducir los síntomas depresivos varía desde los 300 hasta los 2500 mg/día. En este amplio rango, el denominador común es la proporción EPA/DHA utilizada, siendo siempre la cantidad de EPA empleada superior al 60% del total de suplemento. Estos resultados coinciden con los hallados por otros autores en metaanálisis,^(28,29) que afirman que el factor clave reside en la proporción de EPA utilizada, más que en la cantidad total, fijándola en al menos un 60%. Esto puede deberse a que el EPA presente una mayor capacidad antiinflamatoria que el DHA, ya que aunque ambos compuestos reducen la formación de eicosanoides proinflamatorios compitiendo con el AA por la entrada en los fosfolípidos, es a partir del EPA del que derivan los eicosanoides antiinflamatorios. Además, EPA y AA compiten por las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, involucradas en la formación de eicosanoides.^(7,8)

La suplementación con omega 3 es una medida eficaz para reducir síntomas depresivos empleada en forma de tratamiento coadyuvado, en individuos con depresión (independientemente de la severidad), sin comorbilidad con otras patologías; sin embargo, aplicada como monoterapia en las mismas condiciones, los resultados son inconcluyentes. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en otros metaanálisis,^(31,32) que afirman que la clave del efecto beneficioso de la suplementación con omega 3 reside en su uso como tratamiento coadyuvado, y es independiente de la severidad de la depresión. Esto se puede deber a que la interacción fármaco-omega 3 produzca sinergias positivas, ya que el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos consiste en aumentar la cantidad de neurotransmisores monoaminérgicos en la hendidura sináptica,⁽⁶⁾ aspecto que se puede ver potenciado por el poder antiinflamatorio de los omega 3 y su capacidad para aumentar la fluidez de la membrana de la neurona, que conlleva a una mayor biodisponibilidad de neurotransmisores.⁽⁷⁾

En individuos que presentan otra enfermedad primaria en comorbilidad con depresión, la suplementación con omega 3 no es eficaz para reducir los

síntomas depresivos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Grosso *et al.* en su metaanálisis,⁽³¹⁾ que evaluaron esta eficacia en función de si los individuos presentaban o no otra patología primaria. El motivo puede ser que en estos casos, la inflamación no juegue un papel tan importante en la fisiopatología de la depresión, y su desarrollo se vea condicionada por el pronóstico y la evolución de la patología primaria. Además, los individuos con trastorno de ansiedad en comorbilidad con depresión son menos propensos a responder al tratamiento antidepresivo,⁽¹⁴⁾ de manera que existe la posibilidad de que los individuos con patologías primarias en comorbilidad con depresión pudieran ser más susceptibles a desarrollar resistencia al tratamiento.

6.1. Fortalezas y limitaciones del estudio:

La principal fortaleza de esta revisión es el empleo de ensayos clínicos aleatorizados, que representan el nivel 1 de evidencia científica.⁽³³⁾

La limitación más destacable es la heterogeneidad de los estudios empleados. El uso de diferentes escalas para medir los síntomas depresivos, a pesar de ser todas las utilizadas válidas, o el amplio rango de la dosis utilizada en los suplementos podrían producir unos resultados diferentes. Por ello, es necesario plantear protocolos para futuros ensayos clínicos, con una mayor homogeneidad en los datos, que permita una comparación más rigurosa de los diferentes estudios.

7. CONCLUSIONES:

Un amplio rango en la dosis de omega 3 ha mostrado ser eficaz para reducir los síntomas depresivos, siendo el factor clave la proporción de EPA/DHA presente en el suplemento. El EPA debe representar al menos un 60% de la cantidad total.

La suplementación con ácidos grasos omega 3, utilizada en forma de tratamiento coadyuvado, es eficaz para reducir los síntomas depresivos en individuos con depresión sin comorbilidad con otras patologías, independientemente de su severidad. En las mismas condiciones, pero como monoterapia, los resultados obtenidos son inconcluyentes, de manera que es necesaria una mayor investigación, ya que individuos que por la severidad de los síntomas no precisan medicación y a aquellos que se niegan al tratamiento a pesar de la recomendación médica se podrían ver beneficiados.

En individuos que presentan depresión en comorbilidad con otras patologías, la suplementación con omega 3 no es una medida eficaz para reducir los síntomas depresivos, independientemente de la severidad de la depresión o de si esta se realiza como monoterapia o como tratamiento coadyuvado.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. 2017:1-24. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
- 2) Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Biomédica*. 2017;28(2):73-98. doi: 10.32776/revbiomed.v28i2.557.
- 3) Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017173
- 4) Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- 5) Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363-389. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621
- 6) Ching A. Identificación de factores genéticos de riesgo asociados al origen de la depresión (Estudio PISMA-ep). Universidad de Granada. 2016. <http://hdl.handle.net/10481/43893>
- 7) Husted KS, Bouzinova EV. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(3):139-147. doi: 10.1016/j.medici.2016.05.003
- 8) Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):212–223. doi: 10.1080/10408398.2013.876959
- 9) Larrieu T, Layé S. Food for mood: Relevance of nutritional omega-3 fatty acids for depression and anxiety. *Front Physiol*. 2018;9:1047. doi: 10.3389/fphys.2018.01047

- 10) Owen L, Corfe B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(4):425–426. doi: 10.1017/S0029665117001057
- 11) Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11 doi: 10.1002/14651858.CD004692.pub4.
- 12) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group . Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7). doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- 13) Savović J, Weeks L, Sterne JA, Turner L, Altman DG, Moher D, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration’s tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups, online survey, proposed recommendations and their implementation. 2014;3(37). doi: 10.1186/2046-4053-3-37
- 14) Lespérance F, Frasure-Smith N, St-André E, Turecki G, Lespérance P, Wisniewski SR. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(8):1054-1062. doi: 10.4088/JCP.10m05966blu
- 15) Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Bahmani DS, Haghighi M, Brand S. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders-Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2018;107:48-56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.016
- 16) Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):61-64. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f3b5f
- 17) Mischoulon D, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead BL, Fehling K, Martinson MA, et al. A double-blind, randomized controlled clinical trial comparing eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid for depression. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(1):54–61. doi: 10.4088/JCP.14m08986

- 18) Gabbay V, Freed RD, Alonso CM, Senger S, Stadterman J, Davison BA, et al. A double-blind placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids as a monotherapy for adolescent depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4). doi: 10.4088/JCP.17m11596
- 19) Tajalizadekhoob Y, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z, et al. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(8):539–549. doi: 10.1007/s00406-011-0191-9
- 20) Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi SE. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(7):636–644. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.003
- 21) Tayama J, Ogawa S, Nakaya N, Sone T, Hamaguchi T, Takeoka A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;245:364-370. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.039
- 22) Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr*. 2010;29(1):55–64. doi: 10.1080/07315724.2010.10719817
- 23) Mazereeuw G, Herrmann N, Oh PI, Ma DW, Wang CT, Kiss A, et al. Omega-3 fatty acids, depressive symptoms, and cognitive performance in patients with coronary artery disease: analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):436-444. doi: 10.1097/JCP.0000000000000565
- 24) Jiang W, Whellan DJ, Adams KF, Babyak MA, Boyle SH, Wilson JL, et al. Long-chain omega-3 fatty acid supplements in depressed heart failure patients:

results of the OCEAN trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6(10):833-843. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.011

25) Bot M, Pouwer F, Assies J, Jansen EH, Diamant M, Snoek FJ, et al. Eicosapentaenoic acid as an add-on to antidepressant medication for co-morbid major depression in patients with diabetes mellitus: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2010;126(1-2):282-286. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.008

26) Shinto L, Marracci G, Mohr DC, Bumgarner L, Murchison C, Senders A, et al. Omega-3 fatty acids for depression in multiple sclerosis: a randomized pilot study. *PLoS ONE.* 2016;11(1). doi: 10.1371/journal.pone.0147195

27) Pae CU. Evidence-based treatment for depressive disorder. *Psychiatry Investig.* 2015;12(2):278–279. doi: 10.4306/pi.2015.12.2.278

28) Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis: effects of eicosapentaenoic acid in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1577-1584. doi: 10.4088/JCP.10m06634.

29) Martins JG, Bentsen H, Puri BK. Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1144–1149. doi: 10.1038/mp.2012.25

30) Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2019;9:190. doi: 10.1038/s41398-019-0515-5.

31) Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014;9(5). doi: 10.1371/journal.pone.0096905.

32) Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid

supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6(3). doi: 10.1038/tp.2016.29.

33) Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–310. doi: 10.1097/PRS.0b013e318219c171.